

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-111918

(43)Date of publication of application : 22.05.1987

(51)Int. Cl.

A61K 9/70  
A61K 7/46  
A61K 49/00  
// A01N 25/10  
A61L 15/06

(21)Application number : 60-251733

(71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 08.11.1985

(72)Inventor : KUROYA TAKAMASA  
NOMURA YOICHI  
HORIUCHI TETSUO  
SASAKI HIROAKI

## (54) HYDROUS APPLICATION AGENT

## (57)Abstract:

PURPOSE: To hydrous application agent, containing a monovalent salt of polyacrylic acid and carboxyl-containing hydrophilic polymer, Al salt as a crosslinking agent and a given amount of water, obtained by incorporating a polyhydric alcohol and percutaneous absorption drug and having improved shape retaining property, application property and drug effect.

CONSTITUTION: A hydrous application agent obtained by incorporating a monovalent salt of polyacrylic acid, preferably having  $\geq 1 \times 10^6$  weight-average molecular weight and 50W100% stoichiometric neutralization ratio with a carboxyl-containing hydrophilic polymer, e.g. polyacrylic acid, carboxyvinyl polymer, etc., Al salt, polyhydric alcohol and percutaneous absorption drug, e.g. nonsteroid  $\beta$ -blocker, drug for asthma, etc., and having moisture content set to 20W80wt%. In this case, 3W30wt% monovalent salt of the polyacrylic acid and 0.005W0.2wt%, expressed in terms of Al, Al salt are preferably contained. The agent has a tough gel skeleton and rich shape retaining property and is capable of readily and effectively curing the body.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-111918

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)5月22日

A 61 K 9/70  
7/46  
49/00  
// A 01 N 25/10  
A 61 L 15/06

6742-4C  
7306-4C  
6742-4C  
7215-4H  
6779-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 含水貼付剤

⑯ 特 願 昭60-251733

⑰ 出 願 昭60(1985)11月8日

⑱ 発 明 者	黒 屋	考 正	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑱ 発 明 者	野 村	要 一	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑱ 発 明 者	堀 内	哲 夫	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑱ 発 明 者	佐々木	広 昭	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑲ 出 願 人	日東電気工業株式会社		茨木市下穂積1丁目1番2号	
⑳ 代 理 人	弁理士 西藤 征彦			

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

含水貼付剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) ポリアクリル酸一価塩と水を主要成分とする含水貼付剤であつて、上記水の含有量が20～80重量%に設定されており、かつカルボキシル基を有する親水性ポリマーと、アルミニウム塩と、多価アルコールと、経皮吸収性薬剤とが含有されていることを特徴とする含水貼付剤。

(2) ポリアクリル酸一価塩が、重量平均分子量 $1 \times 10^4$ 以上であつて化学量論的中和率が50～100%のものである特許請求の範囲第1項記載の含水貼付剤。

(3) ポリアクリル酸一価塩の含有量が、3～30重量%に設定されている特許請求の範囲第1項または第2項記載の含水貼付剤。

(4) アルミニウム塩の含有量が、アルミニウムとして0.005～0.2重量%に設定されている特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれかに記

載の含水貼付剤。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

この発明は、主として身体面に直接接触させて身体の種々の障害を除去または軽減させる目的で使用される含水貼付剤に関するものである。

(従来の技術)

バツプ剤等の含水貼付剤は、含水ゲルからなり、一般に、トラガントゴム、カラヤゴム、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、マンナン、ゼラチン、ペクチン等の天然水溶性高分子またはポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド等の合成高分子を用い、これに多価アルコール等の保湿剤や水、経皮吸収性薬剤等を配合して構成されている。

(発明が解決しようとする問題点)

しかしながら、上記天然水溶性高分子は天然物であるため、品質が安定せず、また侵入物による汚染や不純物による劣化等の現象が生ずる。これに対して、合成高分子は、合成物であるため、上

記のような問題を有していない。しかし、合成高分子は、凝集性に欠けるため、それを用いると、ゲルの骨格が弱くなり、得られる含水貼付剤が、夏場にだれを生じたり、皮膚に糊残りを生じたりするという問題を生じる。これを回避するため、各種の架橋処理が施されている。例えば、多価金属塩によるポリアクリル酸塩の架橋、ジアルデヒド澱粉によるポリビニルアルコールの架橋、エポキシ系架橋剤によるポリアクリル酸塩の架橋、ウレタン化合物によるポリエチレングリコールの架橋等がある。多価金属塩による架橋は、架橋密度を大にすると基剤が脆くなり、架橋密度を小さくすると皮膚に糊残りを生じ、また経時的に物性が変化するため最終物性値になるのに時間がかかり、かつ厚みの制御が困難という点がある。ジアルデヒド澱粉による架橋は、得られる基剤が硬くなり、貼着力が弱いという点がある。また、エポキシ系架橋剤、ウレタン化合物を用いた架橋は安全性に問題があり、信頼性の点においていまひとつ満足しうるものではない。

3

多価アルコールと経皮吸収性薬剤とを配合すると所期の目的が達成できることを見だし、この発明に到達したのである。

この発明の含水貼付剤は、ゲルの骨格間に保持される液体が水を主要成分とするものであつて本質的に含水ゲルであり、ポリアクリル酸一価塩と、カルボキシル基を有する親水性ポリマーと、アルミニウム塩と、水と多価アルコールと経皮吸収性薬剤とを用いて得られる。

ポリアクリル酸塩は、有効な親水性を有する一価塩であることが必要であり、特に、重量平均分子量が $1 \times 10^5$ 以上であることが好適である。重量平均分子量が $1 \times 10^5$ 未満のものは、得られる含水ゲルの骨格が弱くなり、ゲル全体の保形性が悪くなる傾向がみられ、この改善に多量のポリアクリル酸一価塩を使用する必要が生じ不経済である。アルミニウム塩架橋剤を多めに用いて架橋密度を上げると、保形性はよくなるが、貼着性、柔軟性の悪化を招く。したがつて、ポリアクリル酸一価塩は、上記のような分子量のものを用い

5

この発明は、このような事情に鑑みなされたもので、合成高分子物質を用い、ゲルの骨格が強固で保形性に富み、かつ保水性および貼着性に優れ、容易かつ効果的に身体を治療しうる含水貼付剤を提供することを目的とする。

(目的を達成するための手段)

上記の目的を達成するため、この発明の含水貼付剤は、ポリアクリル酸一価塩と水を主要成分とする含水貼付剤であつて、上記水の含有量が20～80重量%に設定されており、かつカルボキシル基を有する親水性ポリマーと、アルミニウム塩と、多価アルコールと、経皮吸収性薬剤とが含有されているという構成をとる。

すなわち、本発明者らは、合成高分子物質のうち親水性高分子であるポリアクリル酸塩をゲルの骨格とする含水ゲルを中心に研究を重ねた結果、ポリアクリル酸塩のうちの二価塩を用い、これとカルボキシル基を有する親水性ポリマーとを併用するとともに、これらの架橋剤としてアルミニウム塩を用い、かつ水の含有量を一定範囲に限定し、

4

ることが望ましい。

特に、上記のようなポリアクリル酸一価塩の中でも、その化学量論的中和率が50～100%のものを用いることが好結果をもたらす。化学量論的中和率が50%未満のものは凝集性に欠け、得られる含水貼付剤の流動性が大きくなり、保形性を必要とする用途に使用できない傾向が生じるからである。このポリアクリル酸一価塩は、通常の方法、例えば予め中和したアクリル酸一価塩の単独重合体もしくはアクリル酸との共重合体、さらにはアクリル酸を重合してポリアクリル酸としたのち各種アルカリで中和する等によつて製造したものを用いることができる。

このようなポリアクリル酸一価塩の代表例としては、ナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属塩、エタノールアミン、ジエタノールアミン、メチルジエタノールアミン、ポリエタノールアミンのようなアルカノールアミン塩、アンモニウム塩等があげられ、単独でもしくは併せて使用することができる。

6

上記ポリアクリル酸一価塩とともに用いる、カルボキシル基を有する親水性ポリマーは、上記ポリアクリル酸一価塩とともにゲルの骨格を形成するものであり、これを使用することにより、保形性が高く、皮膚に貼着しても糊残りせず、しかも皮膚に対する接着力の高い含水貼付剤が得られるようになる。この種、親水性ポリマーの代表例としては、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、架橋型ポリアクリル酸、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、イソブレン-マレイン酸共重合体等があげられ、単独でもしくは併せて使用することができる。上記架橋型ポリアクリル酸は、通常のポリアクリル酸が直鎖型であるのに対し、アクリル酸アルカリ金属塩を架橋剤の存在下に重合させるなどして得られた架橋構造のものである。

この発明で用いられる多価アルコールは、上記ポリアクリル酸一価塩を溶解せず、均一に分散させるようなものが好適である。この好適なものを例示すると、グリセリン、ポリグリセリン、エチ

レングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレン-プロピレングリコール共重合体等があげられる。これらの多価アルコールは、単独で用いてもよいし、二種以上を用いても支障はない。上記例示の多価アルコールは、実質的に上記ポリアクリル酸一価塩を溶解せず均一に分散するものである。ここで、ポリアクリル酸一価塩を実質的に溶解せず、均一に分散させるとは、上記ポリアクリル酸一価塩のなかの一部低分子量部分は溶解しても大部分が多価アルコールに対して不溶性であつて分散するという意味である。

上記多価アルコールと共に用いられる水としては、特に限定するものではなく、通常、含水ゲルの製造に使用される水を用いることができる。

上記アルミニウム塩は、ポリアクリル酸一価塩およびカルボキシル基を有する親水性ポリマーに対して架橋剤として作用するものであり、各種金属塩のなかでも二価の金属塩よりも三価の金属塩

の方が架橋速度が速く、しかも安全性や変色等の点において他の金属塩より優れているという観点から採用されたものである。その代表例としては、ソーダミヨウバン、カリミヨウバン、アンモニウムミヨウバン、硫酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、塩化アルミニウム、酢酸アルミニウム等があげられる。これらは単独で用いることもできるし、併用しても支障はない。特に、上記化合物のなかでもミヨウバン類を使用することが好結果をもたらす。

上記各種原料とともに用いられる経皮吸収性薬剤としては、例えば、サリチル酸エステル、メントール、カンファール、ハツカ、トウガラシエキス、カプサイシン等のバツプ剤用薬剤、アレジオロン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン等の非ステロイド、ニトログリセリン、ISDN等の狭心症薬、ベンゾカイン、プロカイン、キシロカイン等の局所麻酔剤、ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤、アルブレノロール、プロブラノロール、

ビンドロール等の $\beta$ -遮断薬、クロニジン、ニフェジピン等の血圧降下剤、メチルエフエドリン、クロルブレンナリン、サルブタモール、テルブタリン等の気管支拡張薬、クロモグリク酸等の喘息薬、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、スルファジアジン類等の殺菌剤、抗生物質、サルファ剤、抗殺菌剤、プロスタグランジン、ホルモン剤等の薬剤、水溶性コラーゲン、アロエエキス、女性ホルモン、ヘチマエキス等の美肌成分、アラントイン、レシチン、ビタミンB、A、D、B<sub>6</sub>、パントテン酸等のビタミン類、カムアズレン、グアヤアズレン、 $\gamma$ -オリザノール、尿素、イオウ、サリチル酸、黄柏、西洋トチノキ、当帰、紫根等の生薬エキス、香料、臨床検査用診断薬、昆虫誘引・忌避剤、植物ホルモン、殺虫剤、肥料、農薬等があげられる。これらは単独で用いてもよいし併用しても支障はない。

この発明の含水貼付剤は、これらの原料を用いて例えばつぎのようにして製造することができる。

まず、上記多価アルコールを室温以上、好まし

くは50～80℃の温度に加温して粘性を低下させ、流動性を低下させる。ついでこれに、上記ポリアクリル酸一価塩およびアルミニウム塩を添加して充分に分散させる。この場合、ポリアクリル酸一価塩は、得られる含水貼付剤中に3～30重量%（以下「%」と略す）含有されるように使用することが好結果をもたらす。また、アルミニウム塩は、アルミニウムとして、生成含水貼付剤中に0.005～0.2%含有されるように使用することが好ましい。アルミニウム塩の量が0.005%未満になると、架橋が不充分になつてゲルの骨格が弱くなり、得られる含水貼付剤に、皮膚に対する糊残りや高温での保形性が悪くなる傾向が見られる。逆に、0.2%を上回ると含水貼付剤が硬くなりすぎ、皮膚に対する接着力が弱くなるとともに、成形加工が困難になる傾向が見られるからである。

つぎに、上記のようにして得られた、ポリアクリル酸一価塩、アルミニウム塩、多価アルコールの混合液に、水と、カルボキシル基を有する親水

性ポリマーとを徐々に、もしくは一括添加する。水の添加量は得られる含水貼付剤中に水が20～80%含有されるように設定することが、得られる含水貼付剤に優れた特性を付与することとなるのであり、水の含有量が上記範囲を外れると、目的とする含水貼付剤が得られなくなる。また、カルボキシル基を有する親水性ポリマーの添加量は、上記親水性ポリマーが含水貼付剤中に0.1～20%含有されるように設定することが妥当である。上記親水性ポリマーの添加量が0.1%を下回るとゲルの骨格成分が少なくなると同時にアルミニウムによる架橋速度が遅くなるため、ゲルの骨格強度があまり上がらず、逆に20%を超えるとアルミニウム架橋が均一に過ぎず、不均一なゲルができやすいからである。

このようにして、水と親水性ポリマーとを徐々に添加したのち、40～70℃付近に温度を下げ、30分以上剪断応力下において混合する。この剪断応力下における混合は、例えばニーダー、コニーダー、ニーダールーダー、アジホモミキサー、

11

プラネタリーミキサー、二軸混練機等を適宜に選択使用することによつて行うことができる。この場合、水等を添加する際に溶液の温度を下げるのは、長時間高温で混合を行うと得られる含水貼付剤の基剤に変色を生じたり、あるいは添加成分の変質や分解を生じる恐れがあり、これを回避するためである。

なお、経皮吸収性薬剤は、上記製造工程におけるどの段階で添加しても差支えはない。例えば、上記薬剤が親水性の場合は水の添加の際に同時に添加し、親油性の場合は多価アルコール等に予め溶解しておいて多価アルコールとともに添加したり、もしくは上記溶解液を界面活性剤とともに水の添加時に添加することが好結果をもたらす。

このようにして、この発明の含水貼付剤に用いる含水ゲル組成物が得られる。この組成物のシート状化は、一軸押出機、二軸押出機のような剪断応力を付与しうる装置を使用し、その吐出口にダイスを装着して連続押し出し成形すること等により行う。その結果、この発明の含水貼付剤が得られ

12

る。この基剤は、通常、支持体と貼り合わせることににより製品化される。上記支持体としては、例えば、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエステル等のプラスチックフィルム、ナイロン、レイヨン、ウレタン、ポリエステル、脱脂綿等の不織布、布、伸縮性布、紙、セロファン等があげられ、その用途に応じて適宜に選択することができる。

なお、この発明の含水貼付剤は、さらに他の水溶性高分子、吸水樹脂、無機質充填剤、粘着付与剤、pH調節剤、界面活性剤、キレート剤、各種架橋剤、経皮吸収促進剤、防腐剤等のその他の添加剤を目的に応じて適宜に配合することができるのである。

#### 〔発明の効果〕

以上のように、この発明の含水貼付剤は、ポリアクリル酸一価塩とカルボキシル基を有する親水性ポリマーとアルミニウム塩と多価アルコールと経皮吸収薬とを含有しており、かつ全体の水の含有量を20～80%に設定しているため、ゲルの

13

14

骨格が強靱で高温時における優れた保形性をも有しており、使用性がよい。しかも保水性に富んでいて長時間冷感を持続しうるため、ゲル中に含有されている経皮吸収性薬剤の効果の持続性も高い。さらに貼着性にも優れていて皮膚に対して良好に接着しうるのである。したがって、この発明の含水貼付剤を用いると容易かつ効果的に身体を治療することができるのである。そのうえ、この含水貼付剤は、エポキシ系架橋剤、ウレタン系架橋剤を用いていないため安全性にも富んでいる。また、この含水貼付剤は、剪断応力、温度の調節により塩架橋が終点に達した後でもシート化が可能であり、かつ多価アルコールの使用割合が高いため経皮吸収性薬剤として親油性の高いものも親水性の高いものも溶解が可能であつて広範囲の原料を使用しうるという利点を有している。さらにその製造に際して、カルボキシル基を有する親水性ポリマーの量やポリアクリル酸一価塩の中和度を調節する等により任意に液のpHを制御しうるので製造が容易である。

つぎに、実施例について比較例と併せて説明する。

(実施例、比較例)

下記の表に示す原料を用い、つぎのようにして含水貼付剤を製造した。

(以下余白)

15

16

第 1 表

(重量部)

	実 施 例						比 較 例		
	1	2	3	4	5	6	1	2	3
ポリアクリル酸ナトリウム *1	12	12	12	12	5	30	12	25	3
グリセリン	42	41.5	41.41	39.5	49	44	44	50	10
カリミヨウバン粉末 ( ) はアルミニウム換算量	0.5 (0.028)	1.0 (0.057)	0.09 (0.005)	3 (0.17)	0.5 (0.028)	0.5 (0.028)	0	0	0
水	32	32	32	32	32	12	40	11	73
ポリアクリル酸20%水溶液 ( ) はポリアクリル酸換算量 *2	10 (2)	10	10	10	10	10	10	10 (2)	10
薬 剤 *3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
界面活性剤 *4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

\*1…重量平均分子量： $3 \times 10^4$ 、中和度70%

\*2…重量平均分子量： $1 \times 10^4$

\*3…サリチル酸メチル： $\beta$ -メントール： $\alpha$ -カンフル：酢酸トコフェロール＝2：1：1：0.3

\*4…ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート

17

第 2 表

	実 施 例						比 較 例		
	1	2	3	4	5	6	1	2	3
皮膚接着性	○	○	○	△	○	△	○	○	×
皮膚刺激性	○	○	△	○	△	○	×	×	△
剥離時の痛み	○	○	△	○	○	○	×	△	○
皮膚痒痒性	○	○	○	○	○	○	○	○	○
美容効果	○	○	○	△	○	△	○	×	○
高温での保形性	○	○	△	○	△	○	△	△	×

判定基準 ○:良好、△:やや良好、×:不良

(以下余白)

すなわち、プラネタリーミキサーを用い、上記ポリアクリル酸ナトリウム、グリセリン、カリミヨウバン微粉末を60℃に昇温して均一に混合分散させ、その状態で1時間混合を続けた。ついで温度を50℃に下げ、ポリアクリル酸の20%水溶液と水と界面活性剤とを加えて混合し、全体が均一になったところで上記薬剤を添加して乳化し、その状態で1時間混合を行い、含水ゲル組成物を製造した。つぎに、このようにして得られた含水ゲル組成物を一軸押出機を用いて不織布上に塗布しサンプルを得た。

このようにして得られたサンプルを一定寸法に切断し、パネル10名に対して3時間顔面に貼着し、その状態を○、△、×の3段階で評価した。また、高温での保形性をみるため、これらのサンプルを60℃で24時間放置し、その後の状態を観察した。その結果を第2表に示した。

(以下余白)

18

第2表よりこの発明に係る実施例品は、高温での保形性に優れ、しかも皮膚に対する接着力にも優れており使いやすことがわかる。これに対して比較例1では架橋剤であるカリミヨウバン微粉末を使用していないため、また比較例2では水分の含有量がこの発明の範囲を下回っており、比較例3では水分の含有量がこの発明の範囲を上回っているため、いずれも成績が悪くなっている。

## (実施例7)

含水貼付剤に含有させる薬剤としてクロニジンを2.5重量%使用した。それ以外は実施例2と同様にして含水貼付剤を製造した。この含水貼付剤(クロニジン含有量100μg/cm<sup>2</sup>)を4×4cm角に切断し、ウイスター系雄ラット(体重200~250g)の除毛した背部に貼り付けたのち、経時的に尾動脈圧を測定した。この結果を図面に示す。この図面から明らかなように、この発明の含水貼付剤を用いると長時間にわたって血圧下降作用が発揮されていることがわかる。

## (実施例8)

20

19

含水貼付剤に含有させる薬剤としてフルオシノロンアセトニドを0.2重量部使用した。それ以外は実施例1と同様にして含水貼付剤を製造した。この含水貼付剤をクリスティ アンド モーレロビンソン(Christie and Moore Robinson)の方法に準じて20×20cmの試験片とし、パネル10名に対して下記の第3表に示す時間だけ前腕屈側に貼着した。そして、剥離後2時間経過してから貼着していた面の蒼白度を観察し、下記のように評価した。

0点…変わらない。

1点…貼着していた面がわずかに白っぽい。

2点…貼着していた面のコーナー2箇所が比較的明瞭に白変している。

3点…貼着していた面のコーナー全てが非常に明瞭に白変している。

評価の結果を第3表に示した。

(以下余白)

21

第 3 表

	貼 着 時 間 (時間)				
	3	12	24	48	72
評価	2	2	3	2	1

上記の結果から、この発明の含水貼付剤を用いると貼着後短時間に薬効が発現し、しかもこの薬効が長時間にわたり持続することがわかる。

#### 4. 図面の簡単な説明

図面は足動脈圧測定結果の説明図である。

特許出願人 日東電気工業株式会社

代理人 弁理士 西 藤 征 彦

